

CAT
Critically Appraised Topic

Zin en onzin van de gecorrigeerde anion gap voor albumine

Author: Thomas Pilate

Supervisor: Prof. Ap. Peter Declercq

Search/methodology verified by: Prof. Ap. Peter Declercq

Date: 22-03-2016

CLINICAL BOTTOM LINE

Sinds jaar en dag wordt de anion gap gebruikt voor de detectie en evaluatie van metabole acidose. Patiënten met metabole acidose kunnen opgesplitst worden in een normale anion gap acidose (of hyperchloremische acidose) of een high anion gap acidose. De frequentste oorzaak van een high anion gap acidose is hyperlactatemie. De anion gap heeft echter een te lage sensitiviteit voor de detectie van hyperlactatemie om een betrouwbare screeningsmethode te zijn. In theorie geeft een verlaging van de albuminemie een verlaging van de anion gap. Daarom lijkt het aangewezen om de anion gap te corrigeren voor albumine om de sensitiviteit van de anion gap te verbeteren. De eerste auteur die een correctiefactor voorstelde van de anion gap voor de albuminemie was Figge in 1998. Deze factor was 0.25 wat inhoudt dat voor elke g/L daling/stijging van de albuminemie, de anion gap met 0.25 mmol/L afneemt/toeneemt. We stellen echter vast dat Figge deze correctiefactor bekomen heeft via een formule voor de albumine-equivalentie die werd opgesteld op basis van een in vitro experiment. Of deze correctiefactor ook klinisch bruikbaar is, werd door Figge niet onderzocht. Andere studies die een correlatie hebben onderzocht tussen de anion gap en albuminemie vonden variabele correctiefactoren met telkens een zwakke correlatiecoëfficiënt. Studies die de performantie van de gecorrigeerde anion gap volgens Figge hebben vergeleken met die van de gewone anion gap voor de detectie van hyperlactatemie stelden vast dat de gecorrigeerde anion gap weinig tot geen voordeel gaf ten opzichte van de gewone anion gap. Ook in de studie die we zelf hebben opgezet in het Jessa ziekenhuis kwamen we tot dezelfde conclusie. Daarom werd besloten om de gecorrigeerde anion gap voor albumine als extra test in het klinisch laboratorium in het Jessa ziekenhuis niet te bepalen.

1. Normale serum anion gap

De definitie van de serum anion gap (AG) is:

AG = gemeten kationen - gemeten anionen

Gezien natrium wordt gezien als het belangrijkste kation en chloor en bicarbonaat als de belangrijkste anionen wordt de anion gap in vele landen gedefinieerd als:

$AG = [Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ (mmol/L)

Historisch gezien werd de normale range van deze anion gap beschouwd als 8-16 mmol/L [1]. In de Verenigde Staten wordt kalium gewoonlijk niet geïnccludeerd in de berekening van de anion gap met als rationale dat kalium een weinig variabele parameter is met een lage concentratie [2]. In de meeste Europese landen echter wordt kalium wel geïnccludeerd in de berekening van de anion gap, waardoor:

$AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ (mmol/L)

De normaalwaarden liggen voor deze anion gap liggen logischerwijze 4 mmol/L hoger.

De normaalwaarden voor de anion gap hangen ook af van de analysemethoden die gebruikt worden. Zo worden met ion-selectieve elektroden hogere chloridewaarden gemeten dan met enzymatische methoden [3] wat leidt tot lagere waarden van de anion gap. De normaalwaarden zijn dus vaak afhankelijk van het laboratorium en moeten goed gecommuniceerd worden aan de clinici. Ongeacht welke anion gap en analysemethoden gebruikt worden, is er een brede range van normaalwaarden van gewoonlijk 8 mmol/L [2]. In het laboratorium van het Jessa ziekenhuis zijn de normaalwaarden voor de anion gap (met inclusie van kalium) 10-18 mmol/L. Een belangrijke reden voor deze brede normaalrange is de totale meetfout bij de bepaling van de anion gap, aangezien ze berekend wordt aan de hand van drie of vier analyses van ionen die elk hun eigen meetfout hebben.

2. Gebruik van de serum anion gap

Sinds jaar en dag wordt de anion gap gebruikt voor de detectie en evaluatie van metabole acidose [4]. Daarnaast werd de anion gap in het verleden toegepast voor de detectie van fouten in het meten van de serum elektrolyten in het laboratorium [5] en de detectie van paraproteïnen [6].

Tijdens deze appraisal wordt enkel verder ingegaan op de anion gap als screeningmethode voor metabole acidose. De anion gap kan bij patiënten met metabole acidose differentiëren tussen een hyperchloremische acidose (normale anion gap) en een high anion gap acidose:

- Normale anion gap acidose: deze vorm van acidose vindt plaats wanneer er een reëel verlies optreedt van bicarbonaationen. Deze gaat samen met een stijging van chloride-ionen zodat de elektroneutraliteit bewaard wordt. Deze vorm wordt daarom ook hyperchloremische acidose genoemd. Ze treedt typisch op bij gastro-intestinaal verlies van bicarbonaat (o.a. diarree en gastro-intestinale fistels) of renaal verlies van bicarbonaat (o.a. renale tubulaire acidose). Ook infusie van grote hoeveelheden isotone zoutoplossing (0.9%) kan hyperchloremische acidose veroorzaken (dilutie-acidose) [7, 8].
- High anion gap acidose: de anion gap stijgt wanneer de concentratie van bicarbonaat relatief daalt ten opzichte van natrium, kalium en chloor. Dit gebeurt door overproductie van zuren (zoals bij lactaat- of ketoacidose), verminderde excretie van zuren (gevorderd nierfalen) massieve cellysis (rhabdomyolyse) of andere omstandigheden (o.a. het gebruik van penicillines). L-Lactaatacidose kan ontstaan door hypoxie, maar ook door bepaalde medicaties (o.a. metformine en isoniazide) en intoxicaties (salicylaten, ethyleenglycol, propyleenglycol, methanol, toluen en paraldehyde) [8, 9]. Zeldzamer is D-lactaatacidose die kan optreden bij patiënten met short bowel syndroom [10].

Hyperlactatemie is verantwoordelijk voor ongeveer de helft van de gevallen van een high anion gap acidose [7]. Er bestaat onder vele klinici het idee dat de anion gap een efficiënte parameter is voor het screenen naar metabole acidose, in het bijzonder naar hyperlactatemie. Het is echter meermaals vastgesteld dat de anion gap hier niet adequaat voor is [11,12,13]. Dit toonden Levraut *et al.* aan in een studie bij 498 patiënten op intensieve zorgen bij wie op een arterieel staal zowel de serum anion gap (zonder inclusie van kalium) als lactaat werden bepaald [13]. Hyperlactatemie werd gedefinieerd als een lactaatwaarde > 2.5 mmol/L en de bovengrens van de normale anion gap werd gelegd op 14 mmol/L. Men stelde vast dat de sensitiviteit van de anion gap voor het diagnosticeren van hyperlactatemie slechts 44% was. Meer dan de helft van de patiënten met hyperlactatemie had dus een normale anion gap. De anion gap kan daarom zeker geen lactaatmeting vervangen.

3. Rol van hypoalbuminemie

Sommige onderzoekers stellen daarom voor om de anion gap te corrigeren voor albumine om zo de sensitiviteit van de anion gap te verhogen [14, 15]. Hypoalbuminemie, die men frequent terugvindt bij kritisch zieke patiënten, kan immers een verlaging veroorzaken van de gemeten anion gap. Dit komt voort uit het principe van de elektroneutraliteit van plasma.

De definitie van de anion gap is:

$AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ (mmol/L) waarbij de verschillende ionen worden uitgedrukt in mmol/L. Aangezien het om monovalente ionen gaat, kan de anion gap ook uitgedrukt worden in milliequivalenten per liter. De equivalentie is een maat voor het aantal ionische ladingen van een elektrolyt. We kunnen dus stellen dat:

$$AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-] \text{ (mEq/L)}$$

Het principe van de elektroneutraliteit van plasma houdt in dat het aantal kationen gelijk moet zijn aan het aantal anionen:

$$[Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + [Albumine^{2-}] + [Ongemeten\ anionen^{2-}] \text{ (mEq/L)}$$

Als we de anion gap invullen, komen we tot de volgende vergelijking:

$$AG = [Albumine^{2-}] + [Ongemeten\ anionen^{2-}] - [Ca^{2+}] - [Mg^{2+}] \text{ (mEq/L)}$$

Deze vergelijking houdt dus in dat bij een daling van albumine, een negatief geladen eiwit, er een daling van de anion gap optreedt. Gezien hypoalbuminemie frequent optreedt bij kritisch zieke patiënten, zou dit in theorie kunnen leiden tot een onderschatting van de anion gap en zou een high anion gap acidose dus gemist kunnen worden.

Het doel van deze appraisal is om te onderzoeken of er een correctiefactor bestaat van de anion gap voor albumine en of er evidentie is dat zo een gecorrigeerde anion gap een betere screeningstest is voor de detectie van metabole acidose.

QUESTION(S)

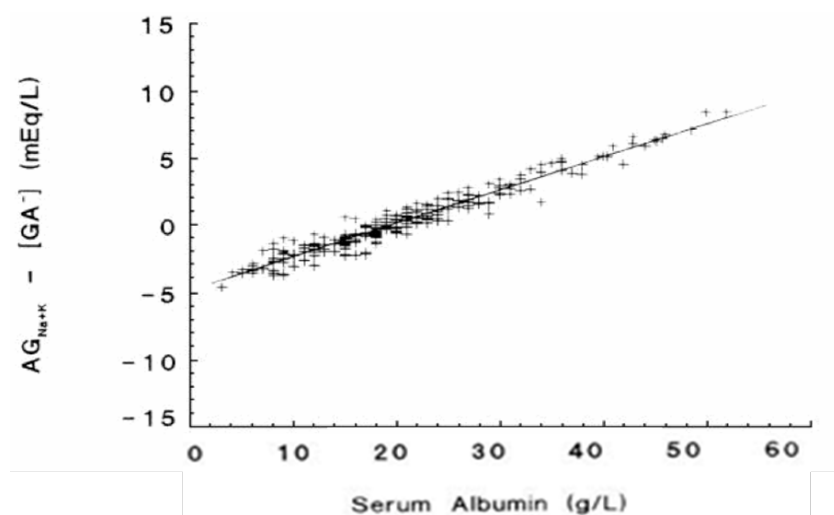
- 1) Is er een gecorrigeerde anion gap voor albumine beschreven in de literatuur?
- 2) Is er evidentie dat de gecorrigeerde anion gap een betere parameter is voor de detectie van metabole acidose?

1. Correctiefactor Figge

In 1998 werd door Figge [16] voor het eerst een sterk verband gesuggereerd tussen de anion gap en albuminemie. Figge heeft een observationele studie gedaan bij 152 kritisch zieke en 9 gezonde patiënten met simultane bepaling van een arterieel bloedgas, serum elektrolyten en serum albumine. Er werd een lineaire regressieanalyse gemaakt met in de Y-as het verschil van de anion gap en de “ongemeten anionen” (uitgedrukt in mEq/L) en in de X-as de albuminemie (uitgedrukt in g/L). Er werd een bijzonder sterke correlatie gevonden ($r = 0.97$) (zie *grafiek 1*). Gebaseerd op de helling van deze curve werd berekend dat de anion gap varieert met 0.25 mmol/L bij elke g/L verschil in albumine. Dit leidt tot de volgende vergelijking voor de gecorrigeerde anion gap:

$$\text{Gecorrigeerde AG} = \text{AG} + 0,25 \times (40 - [\text{Albumine in g/L}])$$

Dit artikel van Figge werd honderden keren geciteerd en deze correctiefactor van 0.25 wordt frequent aangeraden, tot in The New England Journal of Medicine [8] of UpToDate [1].



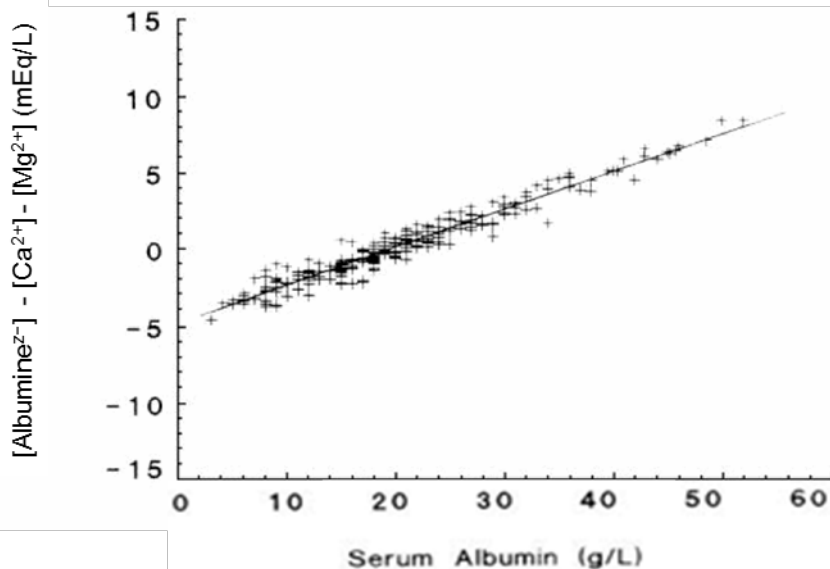
Grafiek 1: lineaire regressieanalyse van AG - [Ongemeten anionen²⁻] (mEq/L) t.o.v. serum albumin (g/L) [16]

Noteer dat men in de Y-as dus niet de anion gap heeft uitgezet, maar het verschil tussen de anion gap en de “ongemeten anionen”. Figge heeft hiervoor niet de “ongemeten anionen” gemeten, maar heeft wel een reeks wiskundige manipulaties uitgevoerd om tot de Y-as te komen. Deze komen voort uit de hogervermelde vergelijking:

$$\text{AG} = [\text{Albumine}^{2-}] + [\text{Ongemeten anionen}^{2-}] - [\text{Ca}^{2+}] - [\text{Mg}^{2+}] \text{ (mEq/L)}$$

$$\text{AG} - [\text{Ongemeten anionen}^{2-}] = [\text{Albumine}^{2-}] - [\text{Ca}^{2+}] - [\text{Mg}^{2+}] \text{ (mEq/L)}$$

Eigenlijk heeft Figge dus een lineaire regressieanalyse gemaakt met in de Y-as $[\text{Albumine}^{2-}] - [\text{Ca}^{2+}] - [\text{Mg}^{2+}]$ (mEq/L) en in de X-as de albuminemie (g/L) (zie *grafiek 2*).



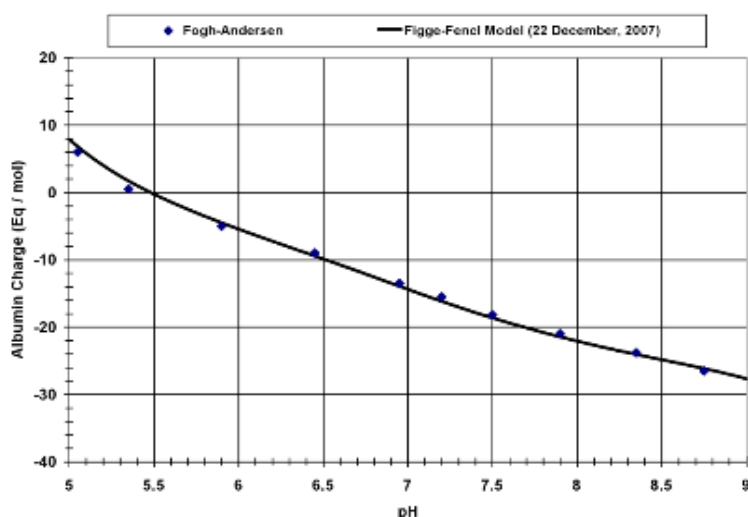
Grafiek 2: lineaire regressieanalyse van $[Albumine^{z-}] - [Ca^{2+}] - [Mg^{2+}]$ (mEq/L) t.o.v. serum albumin (g/L) [16]

Gezien calcium en magnesium weinig variabele parameters zijn, is het niet verwonderlijk dat Figge zulke sterke correlatie heeft gevonden tussen de anion gap en albuminemie. Als calcium en magnesium worden weggelaten, blijft in de Y-as immers enkel de albumine-equivalentie over die wordt uitgezet tegenover de albuminemie.

Deze albumine-equivalentie heeft men niet rechtstreeks gemeten, maar wel berekend via een formule die Figge zelf in een eerder artikel uit 1992 [17] had uitgewerkt:

$$[Albumine^{z-}] = [Albumine \text{ in g/L}] \times (0.1204 \times \text{pH} - 0.625)$$

De grafiek die Figge in het artikel uit 1998 dus gecreëerd heeft, is slechts een reflectie van de onderliggende vergelijking die hij in 1992 had beschreven om de albumine-equivalentie te berekenen. In deze studie had Figge een curve gecreëerd waarin de albuminelading werd weergegeven afhankelijk van de pH (zie *grafiek 3*). Deze titratiecurve was ongeveer lineair tussen pH 6.9 en 7.9. De best fit van de curve binnen deze pH-range was bovenstaande formule voor de albumine-equivalentie. Figge heeft de titratiecurve bekomen door een in vitro experiment uit te voeren waarbij hij elektrolytenoplossingen gebruikte die sterk geleken op humaan plasma, maar die als enige eiwit albumine bevatten. Daarnaast werden de pKa waarden van de histidine en lysine residu's van albumine bepaald aan de hand van NMR spectroscopie.



Grafiek 3: titratiecurve van de albuminelading in functie van de pH [17]

Een mogelijk probleem is dus dat de correctiefactor van Figge uiteindelijk gebaseerd is op een in vitro experiment waarin de albumine-equivalentie werd bepaald bij humane pH. Of de correctiefactor van 0.25 ook klinisch bruikbaar is, werd door Figge niet uitgetest.

2. Overige correctiefactoren

Drie studies hebben eveneens een relatie trachten aan te tonen tussen de anion gap en albumine. Deze onderzoekers hebben, anders dan Figge, de gemeten anion gap uitgezet ten opzichte van de albuminemie.

- De eerste onderzoekers die dit hebben gedaan, waren Carvounis *et al.* in 2000 [18]. Ze hebben bij 432 patiënten op intensieve zorgen zowel de anion gap als albumine op een veneus serumstaal bepaald. De lineaire regressieanalyse toonde een erg zwakke, statistisch niet significante correlatie tussen de twee bepalingen ($r = 0.11$). De auteurs stelden vast dat de correlatiefactor hoger en statistisch significant was indien de patiënten in drie groepen werden opgesplitst afhankelijk van het bicarbonaat. De resultaten zijn samengevat in *tabel 1*. Voor patiënten met een laag bicarbonaat < 22 mEq/L toonde de regressiecurve een helling en dus correctiefactor van 0.189 (in de tabel is de albuminemie uitgedrukt in g/dL waardoor de correctiefactor 10 maal hoger ligt). Dit zou dus inhouden dat voor elke g/L daling van albumine een gecorrigeerde anion gap 0.189 mmol/L lager ligt dan de gewone anion gap. Voor de patiënten met een normaal bicarbonaat tussen de 22 en 28 mEq/L was deze correctiefactor 0.146 en voor patiënten met een hoog bicarbonaat was de correctiefactor 0.147. Ook voor deze drie regressiecurves bleef de correlatiefactor echter eerder zwak.

	Low tCO ₂	Normal tCO ₂	High tCO ₂
Anion gap =	$19 - 1.89 \times \Delta (\text{albumin})$	$10.6 - 1.46 \times \Delta (\text{albumin})$	$8.7 - 1.47 \times \Delta (\text{albumin})$
r (correlation)	0.26	0.39	0.37
r ² (predictability)	0.07	0.15	0.14
p	<0.05	<0.001	<0.001

Tabel 1: gecorrigeerde anion gap, correlatiecoëfficiënt, voorspellingscoëfficiënt en p-waarde van de correlatie tussen anion gap (mmol/L) en albumine (g/dL) voor patiënten met een laag, normaal en hoog bicarbonaat [18]

- Een tweede studie die de correlatie tussen de anion gap en albuminemie onderzocht heeft, was van Feldman *et al.* in 2005 [19]. Serumstalen van 5328 patiënten uit verschillende ziekenhuisafdelingen werden geanalyseerd. De lineaire regressieanalyse tussen de anion gap en albumine toonde een correctiefactor voor de anion gap van 0.23 mmol/L per g/L albumine. Deze correctiefactor ligt dus erg dicht bij de vooropgestelde correctiefactor door Figge van 0.25. Er was een statistisch significante, intermediaire correlatiesterkte ($r = 0.48$). In navolging van de studie van Carvounis *et al.* werden er eveneens drie subgroepen gecreëerd met een lage, normale en hoge bicarbonaatconcentratie. Men zag echter dat de correlatiecoëfficiënten voor de drie subgroepen lager lagen dan coëfficiënt van de hele patiëntenpopulatie samen. Bij het toepassen van de correctiefactor van 0.23 vonden de auteurs dat bijna de helft van de patiënten met hypoalbuminemie met een normale anion gap een verhoogde gecorrigeerde anion gap hadden. De bovengrens voor een normale anion gap werd in deze studie gelegd op 14 mmol/L, aangezien kalium in de berekening van de anion gap niet werd meegerekend. Omdat in deze studie geen lactaat (of andere oorzaken van een high anion gap acidose), werd bepaald bij elke patiënt konden de auteurs niet vaststellen of deze gecorrigeerde anion gap een betere screeningsmethode was voor metabole acidose.

- Een derde studie die een lineaire regressieanalyse heeft uitgevoerd van de anion gap ten opzichte van de albuminemie was van Dinh *et al.* in 2006 [20]. Ze analyseerden retrospectief de resultaten van 639 labosets van 326 verschillende patiënten verspreid over alle ziekenhuisafdelingen waarbij zowel het ionogram, albumine als lactaat in het serum was bepaald. De lineaire regressieanalyse toonde een lagere correctiefactor voor de anion gap van 0.12 mmol/L per g/L albumine. Er was opnieuw een zwakke correlatiecoëfficiënt ($r = 0.16$).

Deze drie artikels geven dus een veel zwakkere en uiteenlopende correlatie aan tussen albumine en de anion gap.

3. Performantie gecorrigeerde anion gap

Er zijn ook twee studies die de performantie van de gecorrigeerde anion gap ten opzichte van de gewone anion gap hebben vergeleken voor de detectie van lactaatacidose.

- De eerste studie die dit onderzocht heeft, was de hogervermelde studie van Dinh *et al.* in 2006 [20]. Voor zowel de anion gap als gecorrigeerde anion gap volgens Figge werden de sensitiviteit, specificiteit, positief predictieve waarde en negatief predictieve waarde bepaald voor de detectie van hyperlactatemie, gedefinieerd als lactaat > 2.5 mmol/L. Ook werden receiver operator characteristics (ROC) curves gecreëerd. Deze resultaten zijn samengevat in *tabel 5*. De bovengrens van de anion gap (zonder inclusie van kalium) werd op 12 mmol/L gesteld. De gecorrigeerde anion gap vertoonde wel een hogere sensitiviteit en negatief predictieve waarde voor de detectie van hyperlactatemie, maar een lagere specificiteit en positief predictieve waarde dan de gewone anion gap. De totale area under the curve (AUC) van de ROC-curves was nagenoeg identiek voor de anion gap en gecorrigeerde anion gap.

	Hyperlactataemia (lactate ≥ 2.5 mmol/l)	
	AG (threshold 12)	cAG (threshold 12)
Spearman's correlation (r^2)*	0.49	0.50
ROC†	0.757	0.750
Sensitivity	39%	75%
Specificity	89%	59%
Positive predictive value	79%	66%
Negative predictive value	58%	69%

*Linear correlation between lactate versus anion gap, lactate versus cAG expressed as Spearman's correlation r^2 . All values were significant with $p < 0.001$.
†ROC, receiver operator characteristics. The value given is the area under the curve (AUC).

Tabel 2: sensitiviteit, specificiteit en predictieve waarden voor de anion gap (AG) en gecorrigeerde anion gap voor de detectie van hyperlactatemie [20]

- Ook Chawla *et al.* [21] hebben in 2008 de performantie van de anion gap en de gecorrigeerde anion gap volgens Figge met elkaar vergeleken. Ze hebben een studie gedaan met 497 stalen die werden afgenomen bij 143 patiënten op intensieve zorgen. Bij iedere patiënt werd een arterieel staal afgenomen waarop zowel een arterieel bloedgas, serum ionogram, serum albumine als serum lactaat werden bepaald. Chawla *et al.* bepaalden voor elk staal de anion gap (zonder inclusie van kalium), de gecorrigeerde anion gap volgens Figge en het base deficit. Voor de drie parameters werden sensitiviteit, specificiteit en negatief predictieve waarde bepaald voor de detectie van hyperlactatemie. Daarnaast werden ROC curves opgesteld. De

resultaten van deze studie zijn zichtbaar in *tabel 3* (grens hyperlactatemie > 2.5 mmol/L) en *tabel 4* (grens hyperlactatemie > 4.0 mmol/L) voor verschillende grenswaarden van de anion gap, gecorrigeerde anion gap en base deficit. In deze studie werd voor de berekening van de anion gap kalium niet meegerekend. Ook in deze studie was de oppervlakte onder de ROC-curves voor de anion gap en gecorrigeerde anion gap nagenoeg identiek. De gecorrigeerde anion gap kende opnieuw een hogere sensitiviteit en negatief predictieve waarde, maar een lagere specificiteit.

Variable	ROC AUC	CI's
Anion Gap	0.70	0.64 – 0.77
ACAG	0.72	0.62 – 0.82
Base Deficit	0.79	0.73 – 0.85

Variable	Threshold	Sensitivity	Specificity	NPV
Anion Gap	10	63.0%	65.4%	90.0%
	12	51.9%	80.0%	90.0%
	14	39.5%	88.7%	88.2%
	16	27.2%	94.0%	87.0%
ACAG	10	94.4%	15.5%	99.4%
	12	88.9%	29.2%	95.3%
	14	75.0%	53.5%	94.2%
	16	55.6%	74.9%	92.8%
Base Deficit	2	81.5%	66.8%	94.9%
	4	63.0%	80.4%	91.8%
	6	50.6%	88.1%	90.2%
	8	40.7%	91.6%	88.8%

Hyperlactatemia defined as serum lactate > 2.5 mmol/L

ROC AUC = Receiver operator characteristics area under the curve, AG = anion gap, ACAG = anion gap corrected for albumin, BD = Base Deficit, CI = 95% confidence intervals, NPV = negative predictive value

Tabel 3: sensitiviteit, specificiteit en ROC AUC voor AG, ACAG en BD [21]

Variable	ROC AUC	CI's
Anion Gap	0.87	0.82 – 0.93
ACAG	0.95	0.91 – 0.99
Base Deficit	0.78	0.71 – 0.86

Variable	Threshold	Sensitivity	Specificity	NPV
Anion Gap	10	88.9%	65.7%	98.3%
	12	82.2%	80.4%	97.8%
	14	66.7%	89.2%	96.4%
	16	48.9%	94.5%	94.9%
ACAG	10	100%	15.1%	100%
	12	100%	29.8%	100%
	14	100%	51.5%	100%
	16	92.9%	74.4%	99.5%
Base Deficit	2	84.4%	63.3%	97.6%
	4	64.4%	77.1%	95.6%
	6	51.1%	84.5%	94.5%
	8	42.2%	89.5%	93.9%

Hyperlactatemia defined as Lactate > 4.0 mmol/L

ROC AUC = Receiver operator characteristics area under the curve, AG = anion gap, ACAG = anion gap corrected for albumin, BD = Base Deficit, CI = 95% confidence intervals, NPV = Negative Predictive Value

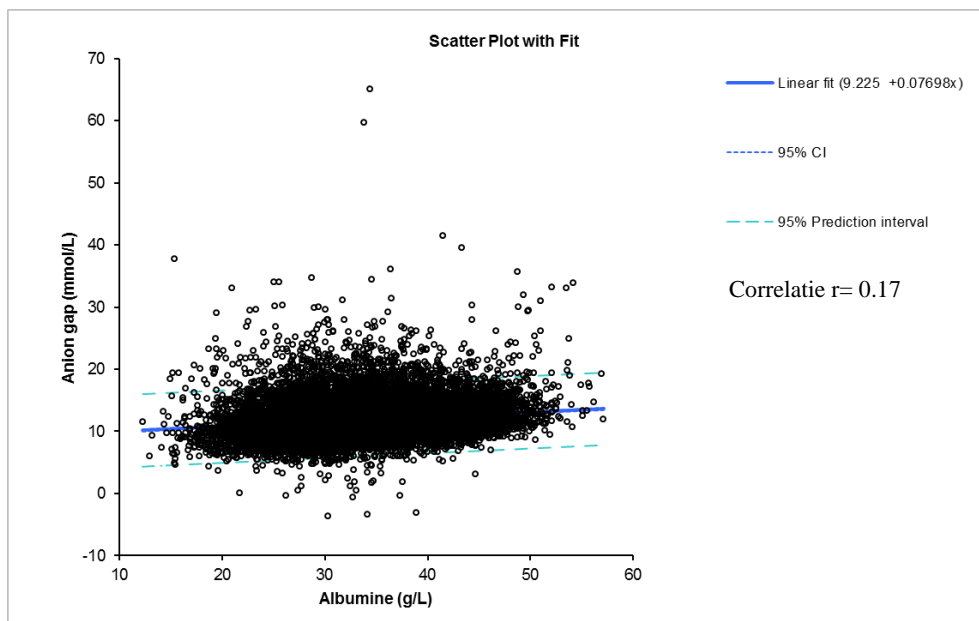
Tabel 4: sensitiviteit, specificiteit en ROC AUC voor AG, ACAG en BD [21]

Aangezien hyperlactatemie een belangrijke parameter is van een verhoogd risico op shock en mortaliteit bij ernstig zieke patiënten, is vroege herkenning belangrijk om zo snel mogelijk op te kunnen treden en de outcome te verbeteren [22]. Voor een hyperlactatemie > 4.0 mmol/L is de sensitiviteit van de gecorrigeerde anion gap bijna 100%, maar het is belangrijk om een patiënt met

lactaatacidose snel te herkennen, nog voor het lactaat stijgt tot 4 mmol/L. Ongeveer één vierde van de patiënten een hyperlactatemie > 2.5 mmol/L heeft nog steeds een normale gecorrigeerde anion gap. De anion gap, zelfs als ze gecorrigeerd wordt voor albumine, lijkt dus niet performant genoeg. Een beperking van de laatste twee studies is wel dat enkel hyperlactatemie werd gezien als oorzaak van high anion gap acidose. Andere oorzaken zoals bijvoorbeeld een diabetische ketoacidose werden niet meegenomen in de studie (geen meting van ketonen). Dit kon mogelijk leiden tot een vals verlaagde specificiteit van de gecorrigeerde anion gap.

4. Studie Jessa ziekenhuis

Om zelf het verband tussen de anion gap en albuminemie te onderzoeken, werd een query getrokken met alle veneuze heparine plasmastalen in het Jessa Ziekenhuis te Hasselt tussen 05/05 en 06/11 waarop het ionogram met anion gap (met inclusie van kalium) en albumine werden bepaald. In totaal waren dit 17750 stalen van zowel gehospitaliseerde patiënten als ambulante patiënten. De gemiddelde albuminemie was 34.4 g/L (normaalwaarden 35-52 g/L) en de gemiddelde anion gap 11.9 mmol/L (normaalwaarden 10-18 mmol/L). Er werd een lineaire regressieanalyse uitgevoerd van de anion gap ten opzichte van de albuminemie (zie *grafiek 4*). De hellingsgraad was 0.08 met een zeer zwakke correlatiecoëfficiënt ($r = 0.17$). We zagen dus eigenlijk bijna geen verband tussen de anion gap en albuminemie. In figuur 1 wordt de scatter plot weergegeven met lineaire regressielijn.



Grafiek 4: lineaire regressieanalyse van de anion gap (mmol/L) t.o.v. albumine (g/L)

Enkel rekening houdend met onze data zou volgende vergelijking dus de gecorrigeerde anion gap weergeven met een correctiefactor die een stuk lager ligt dan de correctiefactor van 0.25 die Figge had bekomen:

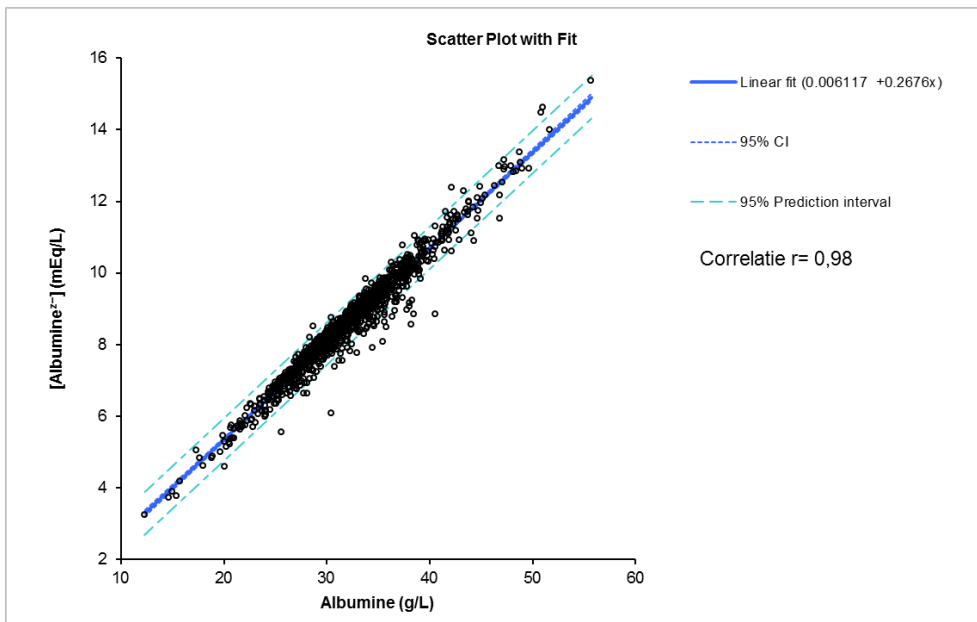
$$\text{Gecorrigeerde AG} = \text{AG} + 0,08 \times (40 - [\text{Albumine in g/L}])$$

Vervolgens werd een nieuwe query getrokken van gehospitaliseerde patiënten die op nagenoeg hetzelfde tijdstip (afgerond tot het uur) een veneuze bloedafname kregen met bepaling van albumine en anion gap en een arteriële bloedafname met bepaling van lactaat en pH. Dit waren 1099 labosets. Aan de hand van deze gegevens konden we de oefening herhalen die Figge had gedaan in zijn studie uit 1998. Zoals eerder besproken, had hij een lineaire regressiecurve gemaakt met:

- X-as: albuminemie (g/L)
- Y-as: $[\text{Albumine}^{2-}] - [\text{Ca}^{2+}] - [\text{Mg}^{2+}]$ (mEq/L)

In onze studie werden calcium en magnesium niet meegenomen aangezien deze parameters zeer weinig variabel zijn. Onze Y-as bestond dus enkel uit de albumine-equivalentie die berekend werd via de hogervermelde formule van Figge die afhankelijk is van de pH:

$$[\text{Albumine}^{2-}] = [\text{Albumine in g/L}] \times (0.1204 \times \text{pH} - 0.625)$$



Grafiek 5: lineaire regressieanalyse van $[\text{Albumine}^{2-}]$ (mEq/L) t.o.v. albumine (g/L)

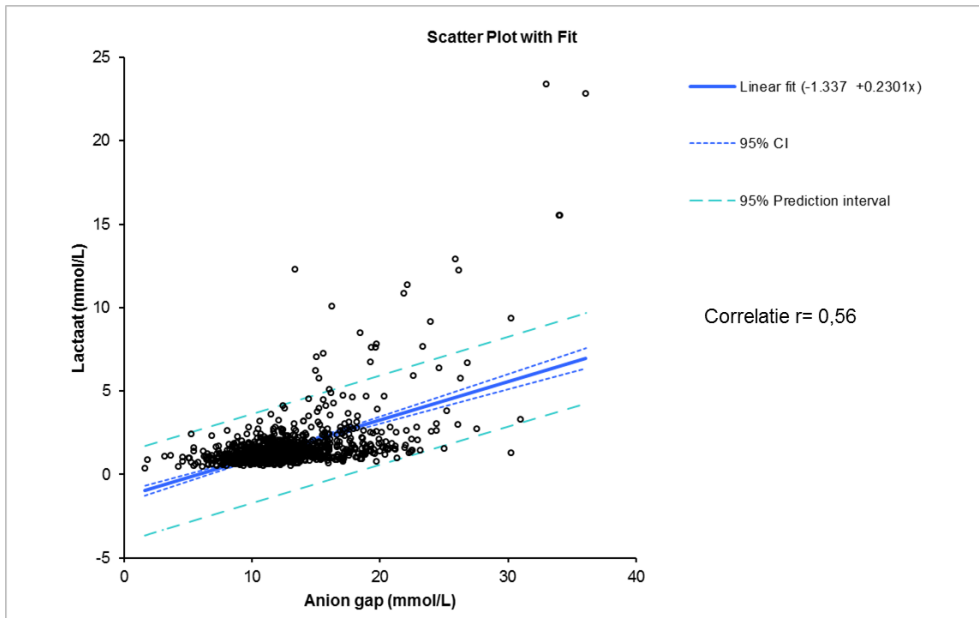
Onze bevindingen zijn erg gelijkaardig aan die van Figge (zie *grafiek 5*). We vonden een correctiefactor van 0.27 (in de studie van Figge was deze 0.25) en een sterke correlatiecoëfficiënt ($r = 0.98$). Deze correctiefactor is dus echter gebaseerd op de formule van Figge voor de albumine-equivalentie die op zijn beurt gebaseerd is op een in vitro model voor albuminelading en om die reden mogelijk klinisch niet betrouwbaar is.

Tenslotte trachtten we, analoog aan de studies van Dinh *et al.* en Chawla *et al.*, de performantie te vergelijken van de gewone anion gap en de gecorrigeerde anion gap voor de detectie van hyperlactatemie. In eerste instantie werden lineaire regressiecurves opgesteld die de lactatemie uitzetten tegenover:

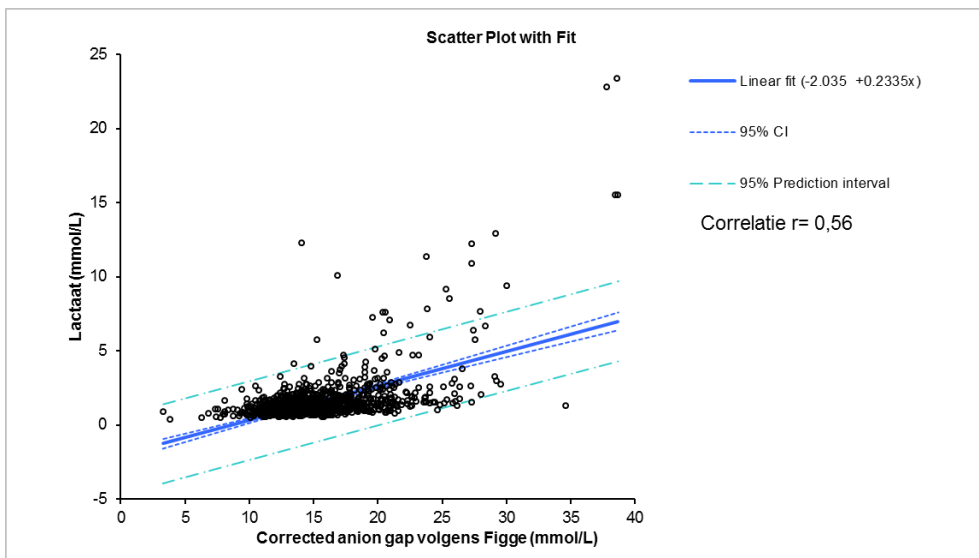
- Anion gap (zie *grafiek 6*)
- Gecorrigeerde anion gap volgens Figge (zie *grafiek 7*): $\text{corrected AG} = \text{AG} + 0,25 \times (40 - [\text{Albumine}])$
- Anion gap - $[\text{Albumine}^{2-}]$ (zie *grafiek 8*): deze vergelijking zou in theorie de beste correlatie moeten geven. Dit komt voort uit het principe van elektroneutraliteit in plasma:

$$\text{AG} = [\text{Albumine}^{2-}] + [\text{Ongemeten anionen}^{2-}] - [\text{Ca}^{2+}] - [\text{Mg}^{2+}] \text{ (mEq/L)}$$
 Zoals eerder vermeld zijn calcium en magnesium weinig variabele parameters. Als we ze niet meerekenen, zou het verschil van de anion gap en albumine-equivalentie sterk gecorreleerd moeten zijn met de equivalentie van de ongemeten anionen:

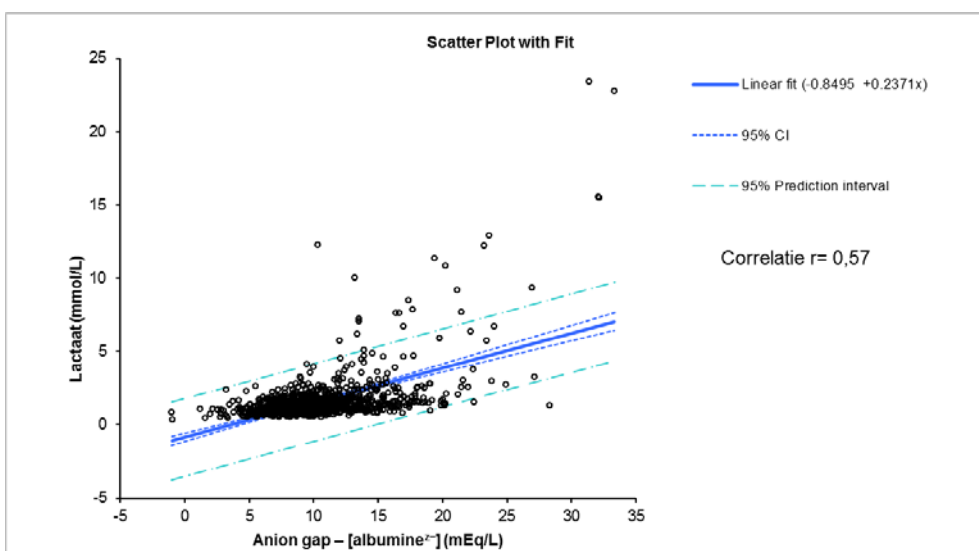
$$[\text{Ongemeten anionen}^{2-}] = \text{AG} - [\text{Albumine}^{2-}] \text{ (mEq/L)}$$
 Dit is een zuiver theoretische oefening gezien voor deze berekening een bepaling van de pH nodig is wat niet gebeurt bij een routine labo waardoor deze gecorrigeerde anion gap moeilijk implementeerbaar is.



Grafiek 6: lineaire regressieanalyse van lactaat (mmol/L) t.o.v. de anion gap (mmol/L)



Grafiek 7: lineaire regressieanalyse van lactaat (mmol/L) t.o.v. de gecorrigeerde anion gap volgens Figge (mmol/L)

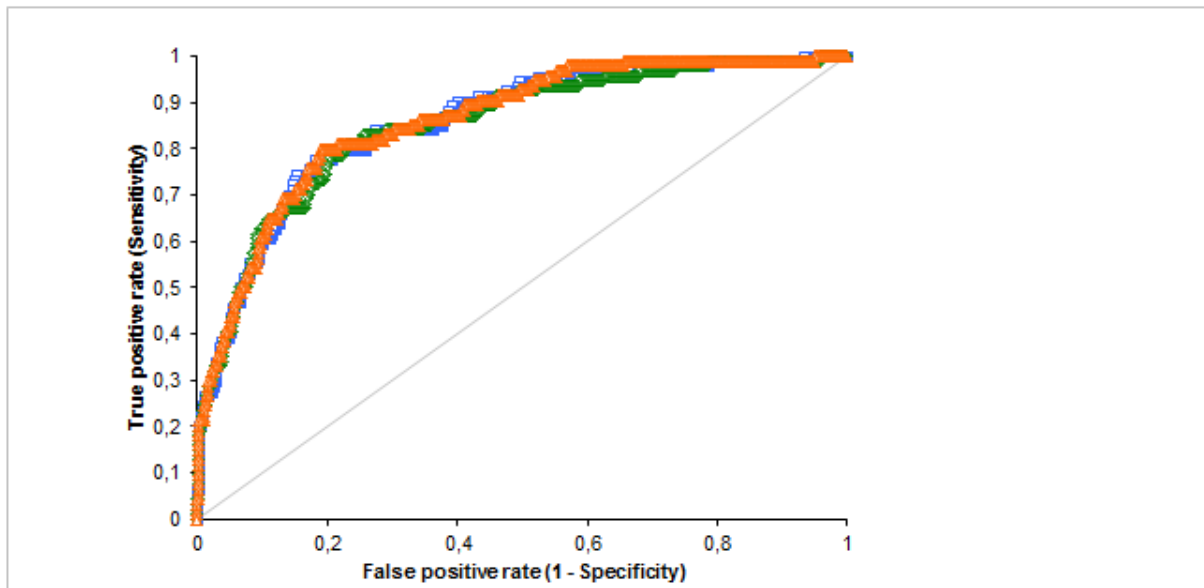


Grafiek 8: lineaire regressieanalyse van lactaat (mmol/L) t.o.v. 'anion gap - $[Albumine^{2-}]$ ' (mmol/L)

In de praktijk zien we echter voor de drie regressiecurves een matige correlatiecoëfficiënt die nagenoeg identiek is. De gecorrigeerde anion gap lijkt dus niet beter te correleren met de lactaatconcentratie dan de gewone anion gap.

Om te onderzoeken of de gecorrigeerde anion gap een betere predictor was van hyperlactatemie werden tenslotte ROC-curves bepaald. Hyperlactatemie werd gedefinieerd als lactaat > 2.5 mmol/L. De ROC-curves werden bepaald voor:

- Anion gap
- Gecorrigeerde anion gap volgens Figge: $\text{corrected AG} = \text{AG} + 0,25 \times (40 - [\text{Albumine}^{2-}])$
- Anion gap - $[\text{Albumine}^{2-}]$



Test	Area	95% CI		SE	Hyperlactatemia = 1
Anion gap	0,86	0,82	to 0,90	0,020	have higher values
Corrected anion gap volgens Figge	0,85	0,81	to 0,89	0,021	have higher values
Anion gap - [albumine ²⁻]	0,86	0,82	to 0,90	0,020	have higher values

Grafiek 9: ROC (receiver operator characteristics) curves met de AUC (area under the curve) van de anion gap (oranje), gecorrigeerde anion gap volgens Figge (groen) en 'Anion gap - $[\text{Albumine}^{2-}]$ ' (blauw) voor de detectie van hyperlactatemie (lactaat > 2.5 mmol/L)

Er was nagenoeg geen verschil in de AUC van de ROC-curves (zie *grafiek 9*). Deze was 85-86%. Dit houdt in dat er geen betere performantie is van de gecorrigeerde anion gap voor de screening van hyperlactatemie.

Als we verder keken naar de specificiteit en sensitiviteit van de anion gap en de gecorrigeerde anion gap volgens Figge zagen we een hogere sensitiviteit, maar een lagere specificiteit bij de gecorrigeerde anion gap (zie *tabel 5*). Hierbij werden als normaalwaarden voor de anion gap en gecorrigeerde anion gap 10-18 mmol/L genomen. Ondanks de hogere sensitiviteit hebben in onze studie nog steeds één derde van de patiënten met hyperlactatemie een normale gecorrigeerde anion gap. Bovendien zouden er meer vals verhoogde resultaten zijn dan bij de gewone anion gap. Al moet hier ook de opmerking gemaakt worden dat er met andere mogelijke oorzaken van high anion gap acidose, naast lactaatacidose, geen rekening werd gehouden. Deze bevindingen zijn gelijkaardig aan die van Dinh *et al.* en Chawla *et al.* Het nut van een correctie van de gecorrigeerde anion gap lijkt al bij al erg beperkt.

		93 stalen met lactaat > 2,5 mmol/L	
		Anion gap	Gecorrigeerde anion gap volgens Figge
		2 (2,2%): AG <10	0: cAG <10
		50 (53,8%): nl. AG	30 (32,3%): nl. cAG
		41 (44,1%): AG >18	63 (67,8%): cAG >18
Sensitiviteit		44%	68%

		1006 stalen met lactaat < 2,5 mmol/L	
		Anion gap	Gecorrigeerde anion gap volgens Figge
		245 (24,4%): AG <10	28 (2,8%): cAG <10
		711 (70,7%): nl. AG	843 (83,8%): nl. cAG
		50 (5,0%): AG >18	135 (13,4%): cAG >18
Specificiteit		95%	87%

Tabel 5: sensitiviteit en specificiteit van de anion gap en gecorrigeerde anion gap volgens Figge voor de detectie van hyperlactatemie (lactaat > 2.5 mmol/L)

5. Conclusie

Aangezien er een erg zwakke correlatie bestaat tussen de anion gap en albuminemie en de gecorrigeerde anion gap volgens Figge geen betere performantie heeft in de screening naar hyperlactatemie, werd besloten om de gecorrigeerde anion gap niet als test aan te bieden aan de clinici.

Het is enigszins opmerkelijk dat er in de praktijk slechts een minimaal verband bestaat tussen de anion gap en albumine. Aangezien albumine een negatief geladen eiwit is en het plasma elektroneutraal dient te zijn, moet een daling van de albuminemie op één of andere manier gecompenseerd worden. Dit kan in theorie enkel door een daling van positief geladen moleculen of een stijging van negatief geladen moleculen. Mogelijk gaat het hier dan om ionen of eiwitten die geen deel uitmaken van de berekening van de anion gap. Een andere reden die kan meespelen, is dat de formule voor de albumine-equivalentie die door Figge werd bepaald, gebaseerd is op in vitro experimenten. Mogelijk is de bijdrage van albumine als negatief geladen molecule in vivo toch kleiner dan gedacht.

TO DO/ACTIONS

- 1) Er werd besloten om de gecorrigeerde anion gap voor albumine niet als test aan te bieden in het Jessa ziekenhuis.

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "Acid-Base Equilibrium", "Hypoalbuminemia", "Hyperlactatemia", "Acidosis"
- 2) PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters: "Corrected anion gap", "Corrected anion gap hypoalbuminemia", "Corrected anion gap hyperlactatemia", "Corrected anion gap metabolic acidosis"
- 3) UpToDate Online version 24.1 (2016)

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1. Emmett M. Serum anion gap in conditions other than metabolic acidosis. In: UpToDate, Sterns RH & Forman JP (Eds.), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 23, 2016.)
2. Kraut JA, Nagami GT. The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: what are its limitations and can its effectiveness be improved? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov;8(11):2018-24.
3. Winter SD, Pearson JR, Gabow PA et al. The fall of the serum anion gap. *Arch Intern Med*. 1990 Feb;150(2):311-3.
4. Goodkin DA, Krishna GG, Narins RG. The role of the anion gap in detecting and managing mixed metabolic acid-base disorders. *Clin Endocrinol Metab*. 1984 Jul;13(2):333-49.
5. Lolekha PH, Vanavanan S, Lolekha S. Update on value of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation. *Clin Chim Acta*. 2001 May;307(1-2):33-6.
6. Van Hoesen KH, Joseph RE, Gaughan WJ et al. The anion gap and routine serum protein measurements in monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Dec;6(12):2814-21.
7. Kellum JA. Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. *Crit Care Med*. 2002 Jan;30(1):259-61.
8. Berend K, De Vries PJ, Gans OB. Physiological Approach to Assessment of Acid-Base Disturbances. *N Engl J Med* 2014; 371:1434-1445.
9. Emmett M, Szerlip H. Approach to the adult with metabolic acidosis. In: UpToDate, Sterns RH & Forman JP (Eds.), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 23, 2016.)
10. Uribarri JI, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiological mechanisms. *Medicine (Baltimore)*. 1998 Mar;77(2):73-82.
11. Iberti T J, Leibowitz A B, Papadakos P J. et al. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1990;18:275-277.
12. Mikulaschek A, Henry S M, Donovan R. et al. Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. *J Trauma* 1996;40:218-22.
13. Levraut J, Bounatirou T, Ichai C. et al. Reliability of anion gap as an indicator of blood lactate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997;23:417-422.
14. Moe OW, Fuster D. Clinical acid-base pathophysiology: disorders of plasma anion gap. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;17(4):559-74.

-
15. Berkman M, Ufberg J, Nathanson LA et al. Anion gap as a screening tool for elevated lactate in patients with an increased risk of developing sepsis in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2009 May;36(4):391-4.
 16. Figge J, Jabor A, Kazda A et al. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med.* 1998 Nov;26(11):1807-10.
 17. Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med.* 1992 Nov;120(5):713-9.
 18. Carvounis CP, Feinfeld DA. A simple estimate of the effect of the serum albumin level on the anion Gap. *Am J Nephrol.* 2000 Sep-Oct;20(5):369-72.
 19. Feldman M, Soni N, Dickson B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *J Lab Clin Med.* 2005 Dec;146(6):317-20.
 20. Dinh CH, Ng R, Grandinetti A et al. Correcting the anion gap for hypoalbuminaemia does not improve detection of hyperlactataemia. *Emerg Med J.* 2006 Aug;23(8):627-9.
 21. Chawla LS, Jagasia D, Abell LM et al. Anion gap, anion gap corrected for albumin, and base deficit fail to accurately diagnose clinically significant hyperlactatemia in critically ill patients. *J Intensive Care Med.* 2008 Mar-Apr;23(2):122-7.
 22. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.